Université Mouloud Mammeri de Tizi Ouzou

Faculté de Médecine

Enseignement de la 4[ème] année Médecine

Hématologie

Pr M. ALLOUDA

7 Décembre 2016

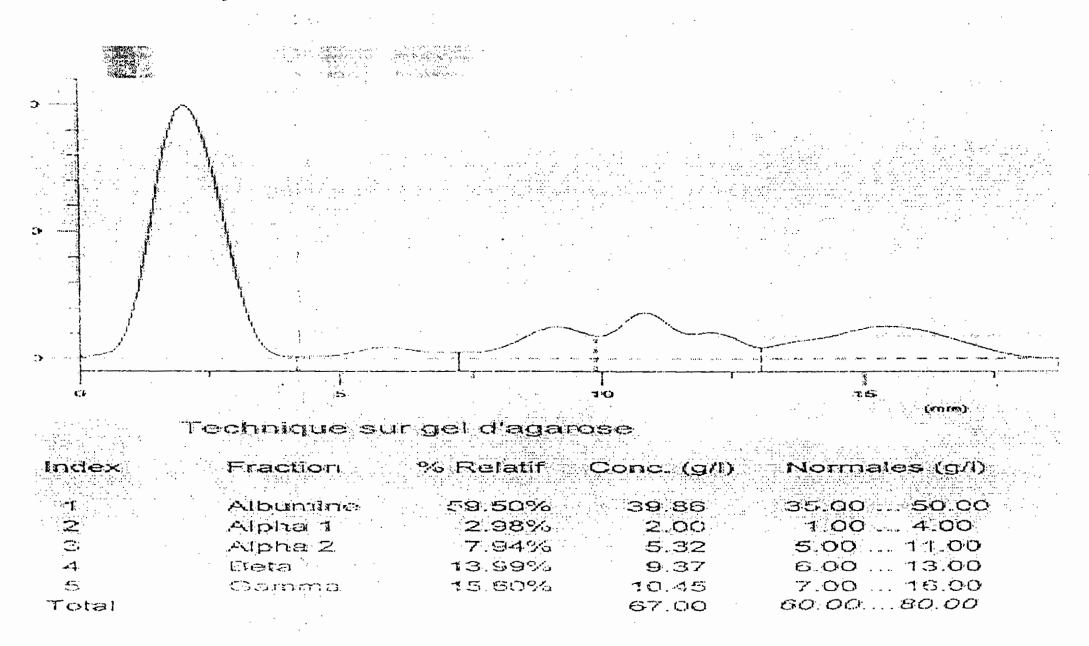
Dysglobulinèmies Monoclonale ou Gammapathies Monoclonales Malignes

I Généralités

On groupe sous le nom de « Dysglobulinèmies monoclonales » (ou Hyper- gammaglobulinémies monoclonales) des troubles de la synthèse protéique aboutissant à l'hypersécrétion parfois considérable d'immunoglobulines. Les immunoglobulines (Ig) sont des molécules protéiques appelées anticorps qui sont produites par les plasmocytes. Il existe 5 types d'immunoglobulines, soit IgG, IgA, IgM, IgD et IgE. Elles sont constituées de 4 parties appelées chaînes. Il y a 2 chaînes légères et 2 chaînes lourdes. Chacun des 5 types d'immunoglobulines est nommé selon le type de chaîne lourde qu'il contient :

- **IgG :** $\gamma 2\ \kappa 2$ ou $\gamma 2 \lambda 2$,
- **IgM :** $\mu 2 \kappa 2$ ou $\mu 2 \lambda 2$
- IgA : $\alpha 2 \kappa 2$ ou $\alpha 2 \lambda 2$
- IgD : $\delta 2 \kappa 2$ ou $\delta 2 \lambda 2$
- IgE : $\xi 2 \kappa 2$ ou $\xi 2 \lambda 2$

Elles sont mises en évidence par l'électrophorèse des protéines (EPP), les Ig migrent le plus souvent en gamma.Elles sont typées de manière précise par l'immunofixation (IF) et par l'immunoélectrophorèse (IEP).

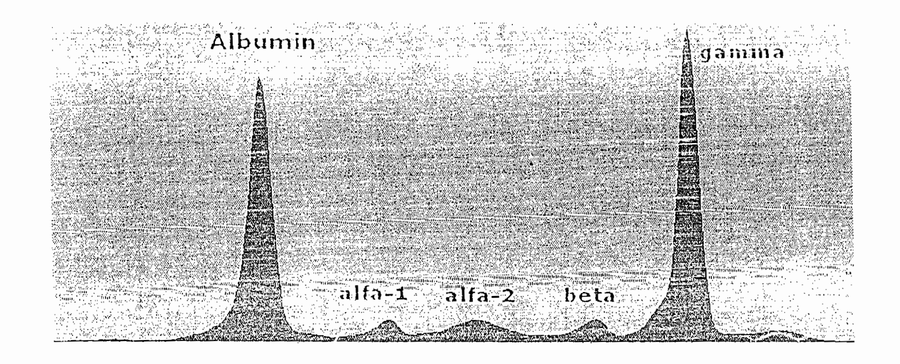


Index	Fraction	% Relatif	Conc. (g/l)	Normales (g/l)
1	Albumine	59.50%	39.86	35.00 ... 50.00
2	Alpha 1	2.98%	2.00	1.00 ... 4.00
3	Alpha 2	7.94%	5.32	5.00 ... 11.00
4	Beta	13.99%	9.37	6.00 ... 13.00
5	Gamma	15.60%	10.45	7.00 ... 16.00
Total			67.00	60.00 ... 80.00

Figure 1 : Représentation graphique du résultat de l'électrophorèse de protéines sériques.

- **Gammapathies polyclonales :** Apparaissent à l'EPP comme un pic à base large, en rapport avec diverses pathologies : (Infections virales, tuberculose, leishmaniose…Maladies inflammatoires : PR, LED…Cirrhose).

1- **Gammapathies monoclonales :** Les gammapathies monoclonales sont fréquentes (1 % dans la population générale). Cette fréquence augmente avec l'âge. Elles sont caractérisées par la synthèse d'un seul type d'Ig (un seul type de chaine lourde et un seul type de chaine légère). A l'EPP elles apparaissent comme un pic à base étroite en gamma ou alpha globulines. Au plan nosologique, les gammapathies monoclonales de signification indéterminée (GMSI) sont les plus fréquentes. Les circonstances révélatrices correspondent aux situations cliniques ou biologiques conduisant à la prescription d'une électrophorèse des protides. Le patient est asymptomatique cliniquement et biologique-ment (hémoglobine, créatinine, calcémie normales).



MYELOME MULTIPLE

I- Définition

Le myélome multiple (MM) ou maladie de Kahler est caractérisé par une prolifération clonale de plasmocytes envahissant la moelle osseuse et sécrétant une immunoglobuline monoclonale. Cette pathologie se caractérise par la formation de lésions ostéolytiques. La symptomatologie est surtout constituée par des douleurs osseuses et Les lésions osseuses peuvent être retrouvées dans n'importe quel os du squelette. Si la maladie reste généralement incurable, certaines avancées thérapeutiques récentes ont permis d'allonger la survie.

II- EPIDEMIOLOGIE

- **Incidence** : Le myélome multiple est responsable 1 % de mortalité par cancer, avec une incidence de 2 cas par 100 000 habitants et par an.
- **Sexe** : Il touche plus souvent l'homme que la femme.
- **L'âge** : L'âge moyen de survenue est de 63 ans. Rare avant 40 ans.
- **Etiologie** est pour l'instant inconnue et aucun facteur de prédisposition n'est actuellement identifié. Quelques rares cas familiaux et conjugaux ont été décrits.
  Dans un certain nombre de cas, il apparaît au cours de l'évolution d'une dysglobulinémie monoclonale bénigne.

III- PHYSIOPATHOLOGIE

1- La prolifération plasmocytaire s'accompagne :

- d'une **inhibition de la lymphopoïèse B normale** avec, pour conséquence, une diminution du taux des immunoglobulines polyclonales et une susceptibilité accrue vis-à-vis des infections bactériennes ;
- d'une **suppression de l'hématopoïèse normale** ; Ce qui expliqueles cytopénies.
- d'une **augmentation de la résorption ostéoclastique** responsable des manifestations osseuses de la maladie et de l'hypercalcémie, médiée par des facteurs solubles regroupés sous le nom d' " osteoclast activating factors ", stimulant l'activité des ostéoclastes et incluant : l'interleukine 1 -- bêta ; le " tumor necrosis factor " (TNF); l'IL6. Dans la grande majorité des cas, il existe de façon parallèle une inhibition de l'ostéoformation.

2- Les Conséquences de la dysprotéinémie :

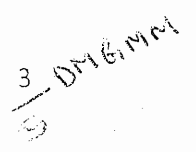
- Le plasmocyte tumoral produit et libère dans la circulation une immunoglobuline complète, de structure normale, ou seulement une chaîne légère (Myélome à chaine légère).
- Lorsque le taux d'immunoglobuline est important, l'hyperprotidémie peut être responsable d'un syndrome d'hyperviscosité et d'une hypervolémie plasmatique.
- Les chaînes légères ont une toxicité directe sur les cellules tubulaires distales, expliquant la fréquence de l'insuffisance rénale.

Certains myélomes, de faible masse tumorale, restent stables pendant des mois, voire des années, ne requérant aucun traitement spécifique (" **myélomes indolents** ").

IV- Cliniques

1- CDD

- Le plus souvent, le myélome est découvert à l'occasion de **manifestations osseuses** : douleurs osseuses essentiellement, fractures ou tassements vertébraux rarement.



- Parfois atteinte de l'état général ou d'un syndrome anémique.
- Découverte fortuite d'une augmentation de la vitesse de sédimentation, d'une protéinurie ou d'une gammapathie monoclonale lors d'un bilan systématique.
- Enfin, rarement, devant la survenue d'une **complication** : infection, insuffisance rénale, complication neurologique.

2- Signes cliniques

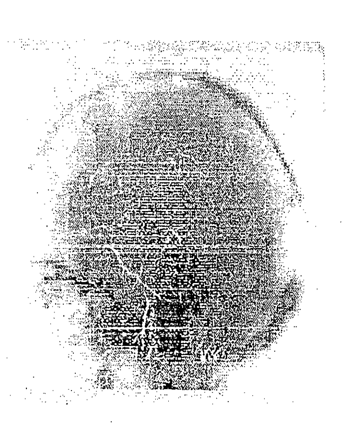
- Les **douleurs osseuses** sont très fréquentes (70 % des cas d'emblée, 90 % au cours de l'évolution) :
  - d'intensité et d'horaire variables ;
  - localisées ou diffuses, intéressant surtout le rachis, le gril costal, le bassin ;
  - Elles sont parfois associées à des radiculalgies sciatiques, cervico-brachiales.
- **Des fractures pathologiques** peuvent survenir spontanément ou après un effort minime : surtout au niveau du rachis dorso-lombaire, responsables :
  - de tassements vertébraux ;
  - Parfois de compression médullaire

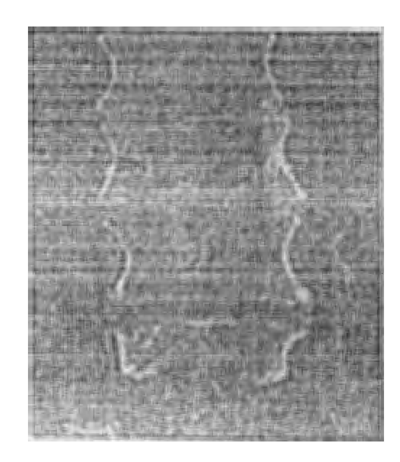
  Ces fractures peuvent également intéresser les diaphyses des os longs.
- **Les tumeurs osseuses**, plus rares et plus tardives, sont essentiellement observées au niveau des os plats (crâne, sternum).

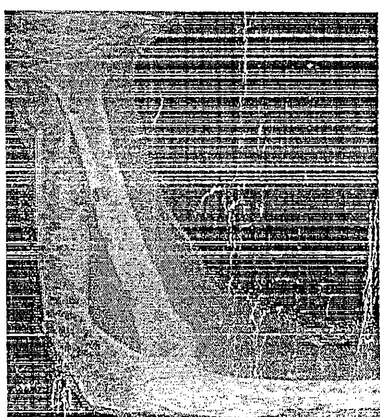
V- EXAMENS COMPLEMENTAIRES

1- Les signes radiologiques :

- Ils seront recherchés systématiquement sur les radios du crane (FetP), du grill costal, du rachis dorsolombaire (F et P) et du bassin. D'autres radios seront faites en fonction de la symptomatologie.
- L'aspect radiologique le plus caractéristique est celui des **géodes :** zones de lyse rondes ou ovalaires ; - " à l'emporte-pièce ", sans réaction de condensation périphérique ; de taille variable ; très évocatrices au niveau de la voûte du crâne ; mais également observées au niveau du bassin, du gril costal et des os longs des membres.







- Dans d'autres cas, il s'agit d'une *déminéralisation* osseuse diffuse isolée ; sans ostéolyse radiologique et simulant une ostéoporose.

2- Signes hématologiques

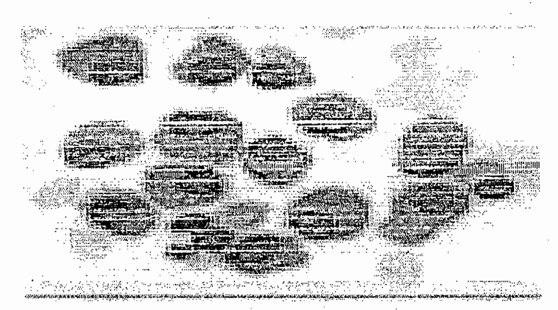
2.1- L'hémogramme :

- Une anémie normocytaire, normochrome, arégénérative est très fréquente (environ 60 % des cas) : souvent multifactorielle : insuffisance médullaire, insuffisance rénale, hypervolémie plasmatique ; avec aspect de rouleaux d'hématies sur lame.

- Une leucopénie et/ou une thrombopénie sont plus rares au moment du diagnostic, mais très fréquentes au cours de l'évolution sous chimiothérapie.

2.2- Etudes de la moelle osseuse :

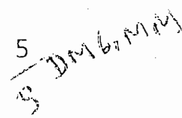
- Le myélogramme est indispensable au diagnostic, à la ponction l'os est mou : aspect de sucre mouillé.
- Montre une plasmocytose **> 10%** avec des **plasmocytes dystrophiques**



- Le caryotype est de plus en plus pratiqué, permettant de rechercher en particulier des anomalies du chromosome 13, de pronostic péjoratif.

2.3- Anomalies biochimiques

- **La vitesse de sédimentation (VS)** est très augmentée, souvent supérieure à 100 mm à la 1ère heure. Dans certains cas, la VS est peu ou pas élevée : myélome à chaîne légère au myélome non secrétant.
- L'électrophorèse des **protides** sanguins retrouve :
  - une augmentation de la protidémie, parfois supérieure à 100 g/l ;
  - et une gammapathie monoclonale : pic élevé à base étroite, qui migre dans les bêta- ou les gammaglobulines, beaucoup plus rarement dans les alpha-2-globulines.
- **L'immunofixation** des protides sanguins, qui a supplanté l'immunoélectrophorèse, permet de caractériser la classe et le type de l'immunoglobuline monoclonale :
  - chaîne lourde : IgG (deux tiers à trois quarts des cas), IgA (un quart à un tiers des cas), beaucoup plus rarement IgD ; exceptionnellement IgE ou IgM
  - chaîne légère : kappa, deux fois plus souvent que lambda.
- Le **dosage pondéral** des diverses classes d'immunoglobulines montre une diminution, voire un effondrement des autres classes d'immunoglobulines.
- **la protéinurie des 24 heures** est faite à la recherche d'une protéinurie de Bence-Jones (précipitation à 56°C, dissolution à ébullition et réapparition après refroidissement) = quantification des chaînes légères dans les urines.
- L'immunoélectrophorèse des urines concentrées confirme qu'il s'agit d'une chaîne légère, kappa ou lambda, identique à celle retrouvée dans le sérum.



2.4- Autres Examens : Le reste du bilan initial a pour but :

- de rechercher une éventuelle complication :
  - appréciation de la fonction rénale : ionogramme sanguin avec créatininémie ;
  - dosage de la calcémie
- d'apprécier le pronostic :
  - dosage de la bêta-2-microglobulinémie ;
  - dosage de la CRP (reflet indirect du taux d'IL6).

EVOLUTION – COMPLICATIONS : Le myélome multiple est une maladie grave et incurable, la médiane de survie sans traitement est de 8 mois, l'évolution est émaillée de complications.

1- **Les fractures pathologiques :** Spontanées ou provoquées par des traumatismes minimes.

2- **Les compressions neurologiques médullaires :**

- Compression des racines de la moelle épinière entrainant des névralgies cervico-brachiales, cruralgie, sciatique voire paraplégie.
- La compression est due à la prolifération plasmocytaire dans l'espace épidural ou parfois à un tassement vertébral.
- Elles peuvent compromettre le pronostic fonctionnel.

3- **L'hypercalcémie :** est fréquente, souvent symptomatique (douleurs abdominales, constipation, polyurie, polydipsie, troubles de la conscience), elle peut entrainer ou aggraver une insuffisance rénale.

4- **Complications rénales :** dues à une tubulopathie.

- Insuffisance rénale aigue : favorisée par la déshydratation, l'hypercalcémie, les infections, et la prise d'AINS et ATB néphrotoxiques.
- Insuffisance rénale chronique.
- Amylose.

5- **Les infections :** peuvent êtres à l'origine du décès, elles sont favorisées par le déficit en Ig normales et réalisent des pneumopathies récidivantes et infections urinaires.

6- **Complications hématologiques :**

- Insuffisance médullaire : leuconeutopénie, thrombopénie.
- Leucémie à plasmocytes : **1 à 2%** définie par un taux de **plasmocytes > 20% au niveau sanguin.**

VI- FORMES CLINIQUES :

1- **Formes symptomatiques :** MM symptomatique est un myélome présentant une atteinte d'organe cible «CRAB» (Hypercalcémie, insuffisance rénal, anémie ou lésions osseuses).

- **Forme asymptomatique** = myélome indolent.
- **Formes localisées :02%** des cas, Plasmocytome osseux ou extra osseux, le médullogramme est normal, le diagnostic est histologique, la surveillance s'impose car risque de transformation en myélome multiple.

2- Formes immunologiques :
- Myélomes à igG (55 %)
- Myélomes à IgA (20 %)
- Myélomes à chaîne légère (14 % des cas) (La VS est basse ou peu augmentée L'électrophorèse des protéines ne montre qu'une hypogammaglobulinémie .Ils se compliquent très fréquemment d'insuffisance rénale.
- le myélome IgD est rare et particulièrement grave.
- Myélomes non excrétant : 01%.

VII- DIAGNOSTIC :

1- Diagnostic positif :

Le diagnostic de myélome multiple est posé en fonction de deux critères :
- la présence d'une immunoglobuline monoclonale dans le sérum ou les urines, quelle que soit sa concentration.
- la présence d'une plasmocytose médullaire supérieure à 10 %.

2- Diagnostic différentiel :

2.1 Devant des signes osseux cliniques et radiologiques :
- Ostéoporose primitive ou secondaire (hyperparathyroïdie)
- Métastase osseuse d'un cancer ostéophile (Thyroïde, prostate et sein)

2.2 Devant un pic monoclonal :

1) Les gammapathies monoclonales bénignes :
- Absence de signes osseux.
- Le taux d'Ig polyclonales est normal.
- Absence de protéinurie.
- Absence d'infiltration plasmocytaire.
- La surveillance est la règle.

2) Maladie de Waldenström :

- infiltration lymphoplasmocytaire, Ig monoclonale de type IgM, absence de signes osseux, présence d'ADP, SPMG et signes d'hyperviscosité.

3) Devant une plasmocytose médullaire :

Certaines affections s'accompagnent d'une plasmocytose réactionnelle (5 à 20%), mais les plasmocytes sont normaux : (Métastases médullaires, régénérations médullaires, viroses et cirrhose).

VIII- Facteurs pronostiques

Deux classifications du myélome multiple sont disponibles :

- La classification de Durie-Salmon (tableau I) permettant de guider le choix des options thérapeutiques
- La classification internationale (ISS) de valeur pronostique basée sur les taux de ß2-microglobulinémie (sévère pour des taux supérieurs à 5,5 mg/) --Le taux d'albuminémie (< 35 g/l).

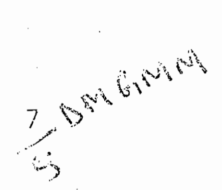


Tableau 1 Classification de Durie et Salmon

STADE I Tous les critères suivants radio normale	Hb > 10 g/100 ml Ca < 120 mg IgG plasma < 50 g/l ou IgA < 30 g/l PBJ < 4g/24h	> 60 mois
STADE II Toute autre situation		41 mois
STADE III Un seul des critères suivants	Hb < 8,5 g/100 ml Ca > 120 mg radios lyses multiples gG > 70 g/l ou IgA 50 g/l PBJ > 12g/24	23 mois

- Certaines anomalies cytogénétiques sont considérée de mauvais pronostiques : translocation t(4;14)(p16;q32)], délétion totale ou partielle du chromosome 13, délétion 17p.

IX- Traitement

Le traitement d'un myélome comporte deux grands volets :

- Contrôler la maladie et prolonger la survie des patients par le traitement spécifique de la prolifération plasmocytaire ;
- Soulager la douleur et traitement symptomatique des manifestations osseuses et des diverses complications possibles.

1. Traitement symptomatique

1.1 Traitement de la douleur :

- **des antalgiques** : par palier, paracétamol ; codéine ; tramadol ; morphiniques sachant que les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont contre-indiqués en raison du risque d'insuffisance rénale.
- **Une radiothérapie** : Eventuellement sur les lésions osseuses, parfois également indiquée en prévention d'un risque fracturaire ou compressif ;
- **les bisphosphonates** qui peuvent avoir un effet antalgique

1.2 Traitement d'une compression médullaire :

Traitement chirurgical décompressif en urgence par laminectomie, complété par radiothérapie.

1.3 - Traitement d'une hypercalcémie :

- Réhydratation par SSI, Corticothérapie, bisphosphonates : zolédronate (Zometa),

1.4 Traitement de l'insuffisance rénale :

- Eviter les examens radiologiques avec injection de produits de contrastes et la prise d'AINS
- Lutter contre la déshydratation
- Lutter contre l'hypercalcémie

- Hémodialyse
- La chimiothérapie s'impose rapidement.

1.5 Traitement des infections

Le risque est majoré par la chimiothérapie. La prise en charge peut nécessiter une hospitalisation en urgence.

1.6 Traitement des cytopénies

- **Une anémie** : transfusion de culots érythrocytaires (si symptomatique) et/ou indication des agents stimulant l'érythropoïèse (érythropoïétine).
- **Une thrombopénie** : transfusion de plaquettes (si symptomatique)
- **Une neutropénie** : La prophylaxie par G-CSF est recommandée chez les patients à haut risque.

2 Traitement spécifique :

2.1 Chimiothérapie : Plusieurs protocoles de chimiothérapie sont utilisés, les associations les plus importants sont :

- Melphalan + Prednisone (MP)
- Melphalan – Prednisone – Thalidomide (MPThal)
- Thalidomide – Cyclophosphamide – Déxaméthasone (TCD)
- Velcade – Déxaméthasone (VD)
- Velcade – Thalidomide – Déxaméthasone (VTD)
- Velcade – Révlimid -- Déxaméthasone (VRD)

2.2 Autogreffe de cellules souches périphériques (CSP).

3 Indications :

3 **Myélome indolents** : abstention et surveillance

4 **Myélome symptomatique (stade II ou III)** :

< 65 ans : 3 à 4 cures VTD ou TCD ou VRD + autogreffe de CSP.

> 65 ans : MPT ou velcade, melphalan, dexa (VMP).

9/3 DMGMM

- Par contiguïté à travers la capsule d'un volumineux ganglion vers les organes de voisinages.

5. Etude clinique :

5.1 Circonstances de découvertes :

- Le LH est révélé dans 80 % des cas par une adénopathie (adps) périphérique (Cervicale, sus claviculaire le plus souvent)
- Dans 10% des cas par des adps médiastinales, découverte par une radiographie thoracique à l'occasion des signes de compression (toux, dyspnée, douleurs, syndrome cave supérieur)
- Dans 10 à 20% des cas la maladie est révélée par des signes généraux. Il s'agit :
  a) D'une fièvre isolée, prolongée, non expliquée par une cause infectieuse.
  b) Sueurs profuses nocturnes.
  c) Amaigrissement supérieur à 10% du poids du corps pendant les 6 derniers mois.
  La présence de SG doit faire rechercher des adps périphériques ou profondes.
- Plus rarement, la maladie est révélée par un prurit généralisé, persistant, avec lésions de grattage.

5.2 Examen clinique :

Il permet de préciser la localisation de l'adp initiale, la date d'apparition, et rechercher les SG
- Il permet de rechercher d'autres localisations, notamment une splénomégalie ou une hépatomégalie.
- **Caractères des adps .**

Elles sont asymétriques, de volumes variables, indolores, fermes, élastiques, non adhérentes au plan superficiel, ni au plan profond, sans signes de péri adénites. Elles n'ont pas tendance à la suppuration ni à la fistulisation.

5.3 Examens complémentaires

5.3.1 Examens d'orientation

Devant une adp d'évolution subaigüe ou chronique, nous réalisons un hémogramme, une IDR à la tuberculine, une ponction ganglionnaire(GP) et un téléthorax.

- **Hg** :
  - Peut être normal au début.
  . Anémie microcytaire hypochrome, ou normocytaire normochrome selon un mécanisme inflammatoire ou auto-immun dans les stades avancés.
  . Hyperleucocytose est possible avec une polynucléose neutrophile. La lymphopénie est un facteur de mauvais pronostique.
- **IDR à la tuberculine :**
  Négative dans 75% des cas. Sa positivité ne permet pas d'éliminer le diagnostic.
- GP : Evoque fortement le diagnostic devant :
  a) La présence d'une cellule de Sternberg Reed qui est une cellule de très grande taille (40 à 60u) caractérisée par un noyau volumineux, polylobé ou bilobé réalisant un aspect en miroir. La chromatine est fine, lâche et réticulée. Chaque noyau est centré par un volumineux nucléole bleu. Le cytoplasme est abondant à limites flous, pâle ou basophile, parfois avec des vacuoles.
  b) La présence d'un polymorphisme cellulaire fait de lymphocytes, plasmocytes, histiocytes, PNN, PEO, constituant le granulome inflammatoire.

5.3.2 Examen de certitude

- Le diagnostic de la maladie de Hodgkin doit être établi sur un examen anatomo-pathologique d'une biopsie ganglionnaire.
- Histologie : l'architecture ganglionnaire est totalement remaniée, diffuse ou scléronodulaire, avec présence de CRS (1 à 3%) et d'un granulome inflammatoire.